

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО

Зав. кафедрой: д.м.н., профессор Демко И. В.

Руководитель ординатуры: к.м.н., доцент Мосина В. А.

**РЕФЕРАТ** на тему:

**«Современные представления о патогенезе и фармакотерапии нефротического синдрома»**

Выполнила:

Ординатор 2 года обучения, Кацер А.Б.

## Содержание

1. Введение.....	3
2. Этиология и патогенез... ..	4
3. Мембранозная нефропатия.....	6
4. Диабетическая нефропатия.....	8
5. Болезнь минимальных изменений/ФСГС.....	10
6. Нефротический криз.....	12
7. Фармакотерапия.....	13
8. Список литературы.....	14

## **Введение**

Распространенность нефротического синдрома определяется эпидемиологической характеристикой тех заболеваний, при которых он развивается. Так, у афроамериканцев в связи с наличием определенных генетических детерминант чаще развивается фокально-сегментарный гломерулосклероз, являющийся одной из ведущих причин нефротического синдрома. В свою очередь, при многих формах хронического гломерулонефрита, часто встречающихся в развитых странах, например для IgA-нефропатии, нефротический синдром менее характерен, и его наличие всегда указывает на существенное ухудшение почечного прогноза [2]. Семейные варианты нефротического синдрома встречаются крайне редко; известна их ассоциация с определенными этническими группами.

Общепринятой классификации нефротического синдрома не разработано. Возможно выделение первичного (идиопатического) варианта, как правило, обусловленного носительством мутаций определенных генов (например, кодирующих мембранные белки подоцитов), нередко имеющих семейный характер, и вторичного, развивающегося при различных заболеваниях и составляющего подавляющее большинство всех случаев нефротического синдрома. С клинической точки зрения необходимо выделение гипо- и гиперводемического варианта нефротического синдрома; гиповодемический вариант особенно опасен с точки зрения развития нефротического криза, который может быть спровоцирован, в частности, передозировкой петлевых диуретиков [2].

Причины нефротического синдрома должны разграничиваться, поскольку разные гломерулярные повреждения имеют различное клиническое течение и требуют самостоятельного лечения [4].

## **ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ**

Основные причины нефротического синдрома: гломерулонефриты - первичный и при системных заболеваниях, диабетическая нефропатия, амилоидоз почек. Нефротический синдром может быть ассоциирован со злокачественными опухолями паранеопластический нефротический синдром, возможный как при солидных опухолях, так и при лимфопролиферативных заболеваниях), приемом некоторых лекарственных препаратов (соли золота, D-пеницилламин), наркотиков (героин), аллергическими реакциями (пищевые аллергены, укусы насекомых, змей).

Нарастание протеинурии, вплоть до нефротического уровня, определяется прежде всего утратой селективности гломерулярной базальной мембраной и прогрессирующей подоцитарной дисфункцией. Потери альбумина с мочой определяют также и снижение онкотического давления крови, обуславливающее нарастание отеков. Неадекватная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, типичная для многих вариантов нефротического синдрома и приводящая к усугубляющей отек ретенции натрия и осмотически связанной воды, дополняется резистентностью соответствующих сегментов нефрона к натрийуретическим пептидам. Типичная для нефротического синдрома гиперкоагуляция, определяемая активацией, в первую очередь сывороточного и эндотелиального звена гемостаза, обуславливает увеличение риска венозных тромбозов и тромбоэмболий.

## **МЕМБРАНОЗНАЯ НЕФРОПАТИЯ**

Мембранозная нефропатии (МН) является наиболее частой причиной НС у взрослых [1, 2]. Отметим длительно продолжавшиеся поиски аутоантигенов у человека, к которым

образуются аутоантитела (в основном IgG4), в результате чего запускается механизм формирования иммунного комплекса с активацией комплемента и образованием мембраноатакующего комплекса (МАК), что обуславливает отложение субэпителиальных депозитов в клубочках. Это приводит к сублетальному повреждению подоцитов за счет стимулирования образования активных форм кислорода и протеиназ, повышающих проницаемость мембран, активирования стресса эндоплазматического ретикулаума и апоптоза, повреждения актинового цитоскелета и щелевидной диафрагмы (ЩД) почечных клубочков. Все это обуславливает повышение проницаемости клубочкового фильтрационного барьера (КФБ) и возникновение массивной ПУ [5]. В 2002 году французскими исследователями под руководством Pierre Ronco удалось идентифицировать первый подоцитарный антиген, вызывающий редкий неонатальный вариант МН у человека [3]. Этим антигеном оказалась нейтральная эндопептидаза подоцитов (NEP), генетически отсутствовавшая у матери. В 2009 году был идентифицирован первый антиген, ответственный за развитие МН у взрослых. Им оказался PLA2R, рецептор фосфолипазы А 2 М-типа [5]. И наконец, в 2014 году был описан другой мембранассоциированный белок, являющийся подоцитарным антигеном – домен тромбоспондина I типа, содержащий 7A (THSD7A). Сегодня установлено, что антитела к PLA2R выявляются у 52–78 % пациентов с МН, антитела к THSD7A – у значительно меньшего числа больных, составляющих 2–5 %. Изредка встречаются лица, у которых выявлены оба отмеченных аутоантитела [9]. Клиническую значимость может иметь факт значительно более частой ассоциации антител к THSD7A со злокачественными новообразованиями [8]. При этом установлено, что 20 % THSD7A-позитивных пациентов давали малигнизацию, выявляемую в течение 3 мес. Отдельно отметим, что сегодня примерно у 10 % пациентов с МН не удастся выявить описанных выше антител

## ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

Нарушение проницаемости КФБ возникает как прямое следствие гипергликемии. Повышение содержания глюкозы в крови обуславливает индукцию множества факторов, обеспечивающих в конечном счете повреждение клубочков, развитие гломерулосклероза и почечной недостаточности. Увеличение содержания глюкозы приводит к стимуляции альтернативных метаболических изменений, включая активацию полиолового, гексозаминового и миоинозитоляного путей. В результате повышается образование продвинутых конечных продуктов гликирования (КПГ), активация протеинкиназы С (PKC) и, наконец, увеличение образования ряда провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода (АФК) в основном за счет активации процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях. Накопившиеся АФК, КПГ, активированная PAK стимулируют разнообразные внутриклеточные сигнальные пути, ведущие к изменению экспрессии целого ряда генов и клеточной дисфункции. Изучение механизмов развития ДН показало, что в процессе заболевания подоциты теряют свои характерные особенности и постепенно приобретают фенотип мезенхимальных клеток. Этот феномен получил название эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ). В ходе ЭМТ подоциты теряют способность экспрессировать такие специфические белки, как нефрин, подоцин, P-кадгерин, ZO-1 и начинают производить FSP1, десмин, MMP-9, PAX-2, вилинтин, актин  $\alpha$ -гладких мышц ( $\alpha$ -SMA), маркеры мезенхимальных клеток [6,8]. Это индуцирует исчезновение межклеточных контактов в КФБ, нарушение клеточной полярности, способствует отслоению подоцитов и потере их с мочой. У 80 % больных с СД 2 типа, имеющих ПУ, и у 53 % пациентов с АУ в моче выявляются подоциты, причем некоторые из них – жизнеспособные [5, 6]. Зафиксированная подоцитурия определенно указывает на

отрыв подоцитов от ГБМ, что и обеспечивает данный феномен. Выяснилось, что гипергликемия как у человека, так и у крыс, вызывает снижение экспрессии интегрина  $\alpha\beta 1$ , с помощью которого подоциты присоединяются к ГБМ [7]. Было высказано предположение, согласно которому отслойка подоцитов от ГБМ происходит на ранних стадиях ДН, и что наличие подоцитов в моче можно расценивать как более ранний биомаркер развития ДН, чем ПУ [8].

## РОЛЬ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ ПРОНИЦАЕМОСТИ В ПАТОГЕНЕЗЕ БОЛЕЗНИ МИНИМАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ И ФОКАЛЬНО-СЕКМЕНТАРНОГО ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗА

До сих пор нет единого взгляда на принципиальные отличия этих двух заболеваний. Более того, существует мнение, что эти заболевания следует рассматривать как определенные стадии одного процесса, объединяемого термином «идиопатический нефротический синдром» (ИНС). В настоящее время в пользу этиологической и патогенетической роли ЦФП при ИНС говорят следующие клинические и экспериментальные наблюдения.

1. Рецидивирование ФСГС у 30–40 % больных после почечной трансплантации. При этом частота вторичных рецидивов после потери аллотрансплантата превышает 80–85 % [6].
2. Ремиссия, часто наблюдающаяся после проведения плазмафереза и иммуноадсорбции с белком А.
3. Возникновение тяжелой преходящей ПУу младенцев, матери которых имели ФСГС, что указывает на перенос ЦФП от матери к ребенку.
4. Нарушение ГБФ с развитием ПУ у крыс после введения им плазмы или ее фракций, взятых у пациентов с ФСГС [8].

Можно считать установленным, что появление ЦФП обусловлено дисфункцией Т-лимфоцитов с высвобождением определенных цитокинов, играющих важную роль в патогенезе БМИ, повреждая подоциты и повышая проницаемость КФБ [5]. При этом, по-видимому, наблюдается сдвиг соотношения Т-хелперных лимфоцитов (Th2 и Th17) и Т-регуляторных клеток (Treg) в сторону первых с последующим ростом целого ряда провоспалительных цитокинов у пациентов и на животных моделях БМИ [7]. Наиболее реальными претендентами на место ЦФП при ФСГС сегодня рассматриваются растворимый активатор рецептора плазминогена урокиназного типа (suPAR), кардиотропиноподобный цитокин-1 (CLCF-1) и анти-CD40-антитела (анти-CD40)

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Экскреция белков с мочой достигает значительных величин (более 3 г/сут) при хроническом и, реже, остром ГН, ГН при системных заболеваниях (СКВ, пурпура Шёнлейна-Геноха), поражении почек при подостром инфекционном эндокардите и парапротеинемиях (множественная миелома, смешанная криоглобулинемия), тромбозе почечных вен, а также при ДН [4].

Умеренную, в том числе «следовую» (менее 1 г/сут) протеинурию обнаруживают не только у больных хроническим ГН, брайтовым или в рамках системных заболеваний, но и при сосудистых нефропатиях, в том числе поражении почек при эссенциальной артериальной гипертензии, узелковом полиартериите и атеросклеротическом стенозе почечных артерий (ИБП) [2].

Важны сопутствующие протеинурии изменения мочевого осадка и функции почек. При большинстве хронических нефропатий протеинурия, как правило, сочетается с эритроцитурией. Изолированный характер протеинурии, нередко нефротической, свойствен тромбозу почечных вен и, особенно, амилоидозу почек. Сохранение значительной экскреции белков с мочой при стойком или быстро нарастающем ухудшении функции почек характерно для амилоидоза почек, а также для ДН [6].

Наличие микроальбуминурии у больных СД 1-го и 2-го типов с эссенциальной артериальной гипертензией достоверно указывает на развитие поражения почек.

### **НЕФРОТИЧЕСКИЙ КРИЗ**

Неотложные мероприятия при нефротическом синдроме необходимы при нефротическом кризе - специфическом варианте гиповолемического шока, проявляющемся трудноуправляемой артериальной гипотензией, олигоурией, а также характерным признаком - мигрирующей болезненной эритемой, нередко ошибочно интерпретируемой как дебют рожи. При нефротическом кризе необходимо:

- восполнение объема циркулирующей крови плазмой, раствором альбумина (бессолевым), возможны инфузии дек-странов, однако данные об их эффективности противоречивы;
- антикининовые средства (пармидин и пирикарбат - в настоящее время в Российской Федерации не зарегистрированы);
- антикоагулянты (нефракционированный и низкомолекулярный гепарины).

Основанием для применения неотложных мероприятий при нефротическом синдроме могут стать тромботические и/или тромбоэмболические осложнения. Лечение их проводится по общим правилам; обязательно применение антикоагулянтов

### **ФАРМАКОТЕРАПИЯ**

Нарушение проницаемости клубочкового фильтрационного барьера (КФБ) при НС обусловлено потерей интегративности трех его составляющих слоев: эндотелия почечных капилляров, гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) и подоцитов [1]. Исходя из этого, общепринятыми методами неспецифической симптоматической терапии являются низкосолевая диета и осторожное применение петлевых диуретиков для уменьшения отеков, а также блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) для снижения внутриклубочкового давления и ПУ. Для борьбы с гиперлипидемией применяют статины, с целью предупреждения внутрисосудистой коагуляции – антикоагулянты и антиагреганты. При необходимости используют плазмаобмен и гемосорбцию [2, 3].

### **ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ**

Применение кортикостероидов (КС) является краеугольным камнем в лечении первичного НС. Начало использования КС датируется первой половиной 50-х годов XX века, когда шотландские врачи впервые внутримышечно ввели кортизон при нефрозе [4]. За истекшие 65 лет благодаря внедрению в клиническую практику этих препаратов удалось снизить смертность от НС и его последствий с 67 до 3 %, а частота ремиссий у детей достигла 80–90 % [7].

Иммунные механизмы КС: Терапевтическая эффективность КС при НС в значительной степени определяется геномными и негеномными механизмами, обеспечивающими иммунодепрессивный и противовоспалительный эффекты КС. Геномный эффект развивается медленно и реализуется через взаимодействие с внутриклеточными глюкокортикоидными рецепторами (ГР). Неактивные ГР связаны с шапероновым белковым комплексом, что обеспечивает их сохранение в состоянии нормального фолдинга и предотвращает их преждевременную ядерную транслокацию. При попадании КС в клетку они связываются с ГР, образуя комплекс КС/ГР, который после диссоциации от шапероновой структуры переносится к клеточному ядру. После проникновения через ядерную мембрану в ядро с помощью белков импортина- $\alpha$  и импортина-13 активированный комплекс КС/ГР связывается с ДНК или коактиваторными комплексами, повышая экспрессию генов, кодирующих образование противовоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ), ряд интерлейкинов (ИЛ), TNF- $\alpha$ , IF- $\gamma$ . Одновременно происходит взаимодействие с провоспалительным ядерным фактором транскрипции  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) и активатором протеина-1 (AP-1), снижающее их активность. Наряду с выраженным противовоспалительным эффектом, фиксируется ослабление клеточного иммунитета за счет подавления пролиферации Т-лимфоцитов, а также гуморального иммунитета путем угнетения клональной экспрессии В-лимфоцитов и продукции антител (АТ) [8]. Негеномный эффект КС характеризуется быстрым началом, непродолжительным действием и не связан с влиянием на экспрессию генов.

Неиммунные механизмы КС: И все же эффективность КС при НС явно не исчерпывается традиционно описываемыми противовоспалительным и иммунодепрессивным действиями [3]. Об этом свидетельствует и логика развития стероид-чувствительного НС, при котором гломерулярное воспаление зачастую отсутствует. Исследования последних лет дают все больше свидетельств прямого воздействия КС на структуру и функцию подоцитов. Еще 20 лет назад было установлено наличие ГР в подоцитах человека [3], а совсем недавно выяснилось, что экспрессия этих рецепторов прямо связана с развивающимся НС и что белки цитоскелета подоцитов тесно связаны с функционированием ГР [5]. Так, значительное снижение их экспрессии было обнаружено у пациентов со стероид-резистентным НС [4].

Прямое стимулирование ГР может приводить к развитию двух положительных эффектов: прямой защите подоцитов в условиях гломерулярного повреждения и усилению их репарации. В экспериментах на культуре клеток дексаметазон ослаблял апоптоз подоцитов, индуцируемый воздействием пуромицина, за счет ингибции проапоптозного белка p53 и восстановления антиапоптозной активности Bcl-2 [3-6]. А на клеточной культуре мышей КС предупреждали деполимеризацию белков актинового цитоскелета подоцитов, что стабилизировало актиновые филаменты и способствовало выживанию клеток [7]. Вероятно, этот эффект специфичен для глюкокортикоидов и опосредован повышением активности внутриклеточной киназы Rho-A, которая играет важную роль в стабилизации стресс-волокон. Как известно, эти волокна, называемые также пучковыми, придают динамичность цитоскелету, обеспечивая подвижность ножковых отростков (НО) подоцитов [8]. Одновременно было показано, что дексаметазон повышает выживаемость подоцитов, угнетая активность ингибитора циклиновой киназы p21 и экспрессию ИЛ-6, а также усиливая экспрессию белка нефрина, являющегося ключевым компонентом щелевидной диафрагмы (ЩД) [8]. Таким образом обеспечивается процесс репарации подоцитов и нормализуется повышенная проницаемость КФБ.

**ИНГИБИТОРЫ КАЛЬЦИНЕВРИНА**

Ингибиторы кальциневрина циклоспорин А (ЦсА) и такролимус (ТАК), первоначально использовавшиеся у пациентов, перенесших трансплантацию органов, в том числе почек, впоследствии стали широко применяться при различных подоцитопатиях.

Результаты многочисленных клинических исследований позволяют сегодня считать ЦсА и ТАК препаратами первой линии в процессе лечения НС, особенно при его формах, рефрактерных к КС, либо при непереносимости, или наличии противопоказаний к назначению стероидных гормонов, таких как сахарный диабет (СД), психические нарушения, тяжелый остеопороз. Кроме того, совместное назначение ингибиторов кальциневрина с КС позволяет снизить дозу, а значит, и побочные эффекты последних.

Многочисленные клинические наблюдения относительно применения ингибиторов кальциневрина показывают достаточно высокую их эффективность при СРНС. Согласно различным источникам, от 40 до 100 % таких пациентов достигают полной или частичной ремиссии заболевания в течение первых 6–12 мес лечения ЦсА [2]. Сходной эффективностью обладает, по-видимому, и ТАК [4], хотя это утверждение не является бесспорным из-за недостаточного количества больших многоцентровых рандомизированных исследований.

Иммунные механизмы: ЦсА, проникая в клетку, связывается с цитоплазматическим белком циклофилином, образуя активный комплекс, который ингибирует кальциневрин. ТАК достигает того же, образуя активный комплекс с FK-506-связывающим белком. [71–73]. При этом кальциневрин теряет возможность дефосфорилировать в цитозоле Т-хелперов (CD4+-Т клетки) транскрипционный ядерный фактор NF-AT, который не может транслоцироваться в ядро и обеспечить транскрипцию генов цитокинов ИЛ-2, -3, -4, -5, TNF- $\alpha$ , IF- $\gamma$ . Особенно важен эффект подавления экспрессии ИЛ-2, уровень которого, как известно, повышается при ПУ и нормализуется при ремиссии НС. Кроме того, угнетение экспрессии ИЛ-2 приводит к подавлению активации В-лимфоцитов и, как следствие, – снижению продукции АТ. Таким образом, при применении ингибиторов кальциневрина происходит угнетение как тканевого, так и гуморального иммунитета [8]

Неиммунные механизмы: Ингибиторы кальциневрина стабилизируют актиновый цитоскелет подоцитов, повышая, тем самым, их жизнеспособность и подвижность. Важная роль в раскрытии этого механизма действия принадлежит экспериментам С. Faul и соавт., установивших в 2008 году, что именно актиновый цитоскелет подоцитов является мишенью для антипротеинурического действия ЦсА [5].

Такое действие обусловлено прямым влиянием на белки, участвующие в формировании цитоскелета подоцитов, например синаптоподина. Важную роль в поддержании устойчивого состояния цитоскелета играет и другой регуляторный актин-связывающий белок подоцитов – кофилин, дефицит которого зафиксирован при различных гломерулопатиях [8]. Находясь в фосфорилированном состоянии, он, по-видимому, играет сходную с синаптоподином роль в стабилизации цитоскелета подоцитов. Ингибиторы кальциневрина предохраняют этот белок от дефосфорилирования.

Нельзя, наконец, не упомянуть и об известном гемодинамическом эффекте ингибиторов кальциневрина, что, вероятно, повышает их эффективность в лечении гломерулопатий, хотя и обуславливает развитие ряда ПЭ. Увеличивая активность таких сосудосуживающих факторов, как эндотелин и тромбоксан, активируя РААС и снижая содержание вазодилатирующих соединений (простагландин Е<sub>2</sub>, простаглицлин, оксид азота), они вызывают констрикцию афферентной артерии клубочка. Это приводит к



изменению селективной проницаемости КФБ, снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и уменьшению ПУ [1].

## АЛКИЛИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Циклофосфамид (ЦФ), относящийся к хлорэтиламинам, является пролекарством, превращающимся в печени благодаря действию ферментов системы цитохрома P450 в 4-гидроксициклофосфамид, который, в свою очередь, окисляется с помощью альдегиддегидрогеназы до неактивного карбоксициклофосфамида. Однако некоторая часть субстрата избегает воздействия дегидрогеназы и расщепляется до акролеина и алкилирующего метаболита фосфорамида мустарда. Последний воздействует в основном на клетки, находящиеся в фазе деления, но влияет и на покоящиеся клетки. Фосфорамида мустард взаимодействует с гуанином, как с нуклеофильной структурой ДНК, алкилируя субстрат и производя поперечное связывание («сшивку») цепей молекул ДНК, что приводит к нарушению репликации и апоптозу [8]. Наиболее чувствительными к алкилирующим агентам являются лимфоциты. Причем к действию ЦФ более чувствительны В-лимфоциты, поскольку эти клетки имеют более низкую экспрессию альдегиддегидрогеназы, что позволяет образоваться большему количеству фосфорамида мустарда. Это обеспечивает подавление образования АТ. Регуляторные Т-лимфоциты имеют повышенную экспрессию этой дегидрогеназы и поэтому более резистентны к алкилирующему действию препарата [2].

## РИТУКСИМАБ

Ритуксимаб (Р) представляет собой химерное моноклональное АТ, содержащее переменные мышиные регионы и постоянный человеческий домен IgG1, против АГ CD20. CD20 – это мембранный белок, локализованный на поверхности большей части В-лимфоцитов, который, по-видимому, играет роль в обеспечении внутриклеточного входа Ca<sup>2+</sup>, участвуя в активации пролиферации и дифференцировки этих клеток [3]. Сегодня Р активно применяется, особенно в педиатрической практике, при стероид-чувствительном НС, включая СЗНС и ЧРНС, когда другие иммунодепрессивные препараты не обеспечивают достижения долговременной полной ремиссии [3].

Иммунные механизмы: При связывании с CD20 образовавшийся комплекс Р-CD20 транслоцируется в липидный рафт мембран В-лимфоцит, где взаимодействует с белком SMPDL-3b (подобная кислой сфингомиелиназе фосфодиэстераза 3b), что обуславливает ряд губительных для В-клеток событий: апоптоз, цитотоксичность под влиянием АТ и цитотоксичность в результате активации комплемента. Эти механизмы приводят к лизису и обеспечивают деплецию В-клеток [8]. В некоторых клинических исследованиях была замечена прямая связь между восстановлением В-клеток и возникновением рецидивов НС [9]. Основную роль в механизме иммунного действия Р играет его вмешательство в сложные взаимоотношения между В- и Т-лимфоцитами, а также прямое воздействие на Т-клетки, имеющие важное значение в патогенезе НС. Дефицит В-лимфоцитов приводит к иммунологическим рикошетами, проявляющимся на разных уровнях иммунного ответа. В-клетки способны модулировать клеточный иммунитет через влияние на Т-лимфоциты. На поверхности В-клеток выявлена экспрессия костимулирующих молекул CD40, CD80 (B7-1), CD86 (B7-2), взаимодействующих с молекулами CD40L (CD154) и CD28, локализованными на Т-клетках [3]. Взаимодействие костимулирующих молекул со своими лигандами активируется, а ингибция дает протективный эффект на моделях МН, волчаночного нефрита и других гломерулопатий у мышей [6]. У пациентов с оланочным нефритом Р оказывал благоприятное клиническое действие параллельно со значительным

уменьшением мРНК CD40L и снижением активности CD40L на Т-клетках, а также CD40 и CD80 на В-клетках. Терапевтическая эффективность Р, вероятно, связана с ингибированием отмеченных костимулирующих механизмов, обеспечивающих функциональную активность Т-лимфоцитов [8]. Не исключено и прямое угнетающее действие Р на некоторые Т-клетки, на поверхности которых обнаружены те же CD20 АГ, что и на В-клетках [3]. Как бы то ни было, подавление Р активности Т-лимфоцитов отражается, главным образом, на CD4<sup>+</sup>-Т-хелперных клетках(Th), действующих в основном как иммунные эффекторы, и на CD8<sup>+</sup> цитотоксических клетках, активность которых повышена у пациентов с идиопатическим НС [7]. Применение Р как в клинике, так и в эксперименте, приводило к снижению количества Т-хелперных и значительному повышению Treg клеток одновременно с облегчением течения ряда заболеваний, в том числе НС [7]. К сожалению, механизм прямого действия Р на Т-лимфоциты остается неизвестным.

**Неиммунные механизмы:** Исследования последнего десятилетия показали, что при использовании Р фиксируется упорядочение актинового цитоскелета, несмотря на то, что структуры КФБ, включая подоциты, не экспрессируют ни мРНК, ни сам белок CD20, являющийся основной мишенью на поверхности В-лимфоцитов [11]. В то же время, в предварительном исследовании у пациентов с рецидивирующим ФСГС после трансплантации почки была зафиксирована сниженная экспрессия белка SMPDL-3b в клетках клубочках и ослабленная активность фермента АСМазы, кислой сфингомиелиназы [108]. Как выяснилось, при целом ряде гломерулярных заболеваний в клетках почечных клубочков происходит накопление сфинголипидов и их метаболитов, таких как церамид, сфингозин, сфингозин 1-фосфат, являющихся важными компонентами липидного слоя мембраны, в том числе и клеток КФБ. По-видимому, это обусловлено снижением экспрессии SMPDL-3b, белка, модулирующего активность АСМазы, и нарушением расщепления сфингомиелинов и их метаболитов. Это предположение и обосновывает механизм прямого воздействия Р на подоциты в условиях ряда подоцитопатий [110]. Как было продемонстрировано, Р, связываясь с SMPDL-3b подоцитов, повышает активность АСМазы, что угнетает метаболизм сфинголипидов и образование церамида, стабилизирует актиновый цитоскелет подоцитов, снижает ПУ и предотвращает возникновение рецидивов ФСГС [8]. Справедливо считается, что сегодня ритуксимаб является одним из самых безопасных современных препаратов, применяемых при лечении стероид-зависимого и часто рецидивирующего НС.

#### МИКОФЕНОЛАТ МОФЕТИЛ

Ограниченное число клинических исследований эффективности и безопасности ММФ дает возможность оценить препарат как средство альтернирующей терапии в большинстве случаев при СЧНС, ЧРНС и СЗНС, в основе которых лежит иммунологическая этиология. Суммарная частота полной и частичной ремиссий, достигаемых при применении ММФ, как правило, в комбинации с небольшими дозами КС составляет 60–70 % [5]. Преимуществом ММФ перед ингибиторами кальциневрина и алкилирующими препаратами является отсутствие выраженной токсичности, особенно в отношении функции почек [2].

**Иммунные механизмы:** ММФ является пролекарством, которое после приема внутрь гидролизуется в кишечнике и крови эстеразами с высвобождением действующего начала микофеноловой кислоты (МФК). МФК представляет собой мощный селективный неконкурентный ингибитор инозин 5-монофосфатдегидрогеназы (IMPDH). IMPDH участвует в процессе de novo синтеза пуринов, подавляя образование гуанозинового

нуклеотидов. Ингибируя ее активность, МФК истощает пул дезоксигуанозинтрифосфата, необходимого для синтеза ДНК. При этом изоформа IMPDH II типа почти в 5 раз более чувствительна к МФК, чем изоформа I типа того же фермента. Таким образом, МФК, нарушая синтез гуанозинового нуклеотида, угнетает пролиферацию Т- и В-лимфоцитов (соответственно, продукцию АТ), поскольку они обладают только изоформой IMPDH II типа, в то время как изоформа I типа экспрессирована в большинстве других клеток. Это позволяет считать лимфоциты идеальной мишенью для МФК [1,6]. Снижение адгезии лимфоцитов в периферической крови к эндотелию, по-видимому, способствует уменьшению выраженности гломерулосклероза и интерстициального повреждения [4].

Неиммунные механизмы: В последние два десятилетия накопилось достаточно сведений относительно благоприятного прямого воздействия МФК на неиммунные клетки клубочков, вовлеченных в патогенез НС. К таковым относятся мезангиальные клетки с мезангиальным матриксом, формирующие внутриклубочковый мезангий, структуры ГБМ и подоциты, участвующие в образовании ЩД. Выяснилось, что МФК, ингибируя IMPDH, подавляет синтез гуанозинового нуклеотида не только в лимфоцитах и моноцитах, но (хотя и в меньшей степени) и в мезангиальных клетках. Пролиферация этих клеток угнетается за счет снижения экспрессии гена циклина и параллельного увеличения содержания белков-ингибиторов клеточного цикла.

Хорошо известно, что патогенез ряда гломерулопатий сопровождается чрезмерным накоплением матриксных белков, что, в конечном итоге, обеспечивает развитие фиброза. МФК обладает антифибротическим свойством, что может быть обусловлено подавлением активности некоторых факторов роста и коллагена I и III типов в почечных клубочках. Существуют также сведения относительно прямого влияния МФК на структуру и функцию подоцитов. На экспериментальных моделях адриамицинового нефроза и диабетической нефропатии было показано, что МФК сохраняла в подоцитах экспрессию нефрина и подоцина, ослабляя за счет этого повреждение ЩД [8].

## **Заключение**

Расширение с каждым днем наших представлений о причинах и патогенезе заболеваний, сопровождающихся НС, влияет на стратегию лечения, увеличивая количество мишеней, позволяющих все более эффективно воздействовать на их течение и исход.

## Список литературы

1. Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание / гл. ред. Н. А. Мухин. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 608 с. - ISBN 978-5-9704-5702-3.
2. Нефрология / Под ред. Е.М. Шилова. 2-е изд., испр. и доп. 2010. - 696 с. (Серия "Библиотека врача-специалиста") - ISBN 978-5-9704-1641-9.
3. Грене Г., Кисс Е. НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. ЧАСТЬ 1: ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ, ПАТОФИЗИОЛОГИЯ, ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФОРМЫ. Нефрология. 2007;11(2):88-93. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2007-11-2-88-93>
4. Грене Г., Кисс Е. НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. ЧАСТЬ 2: БОЛЕЗНЬ МИНИМАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ, ФОКАЛЬНО СЕГМЕНТАРНЫЙ ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗ, МЕМБРАНОЗНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ. Нефрология. 2007;11(4):88-94. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2007-11-4-88-94>
5. Грене Г., Кисс Е. НЕФРОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА. ЧАСТЬ 3: МЕМБРАНОЗНО-ПРОЛИФЕРАТИВНЫЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ, IgA НЕФРОПАТИЯ, ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ, АМИЛОИДОЗ, ПОСТРАНСПЛАНТАЦИОННАЯ НЕФРОПАТИЯ. Нефрология. 2008;12(1):84-97. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2008-12-1-84-97>
6. Зверев Я.Ф., Рыкунова А.Я. Некоторые причины развития протеинурии при нефротическом синдроме. Нефрология. 2020;24(1):9-21. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-1-9-21>
7. Зверев Я.Ф., Рыкунова А.Я. Современные фармакологические подходы к лечению первичного нефротического синдрома. Нефрология. 2020;24(4):9-20. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-4-9-20>
8. Мершер С., Форнони А. ПАТОЛОГИЯ ПОДОЦИТОВ И НЕФРОПАТИЯ - РОЛЬ СФИНГОЛИПИДОВ В ГЛОМЕРУЛЯРНЫХ БОЛЕЗНЯХ. Нефрология. 2016;20(1):10-23.
9. Зверев Я.Ф., Рыкунова А.Я. Нарушения клубочкового фильтрационного барьера как причина протеинурии при нефротическом синдроме. Нефрология. 2019;23(4):96-111. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2019-23-4-96-111>